

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
25. Mai 2001 (25.05.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/35934 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 9/70, 9/20

Markus [DE/DE]; Irlicher Strasse 14, 56567 Neuwied
(DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/10861

(74) Anwalt: FLACCUS, Rolf-Dieter; Bussardweg 10, 50389
Wesseling (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:

3. November 2000 (03.11.2000)

(81) Bestimmungsstaaten (national): AU, BR, CA, CN, CZ,
HU, IL, IN, JP, KR, MX, NZ, PL, RU, TR, US, ZA.

(25) Einreichungssprache:

Deutsch

(84) Bestimmungsstaaten (regional): europäisches Patent (AT,
BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,
NL, PT, SE, TR).

(30) Angaben zur Priorität:

199 54 421.2 12. November 1999 (12.11.1999) DE

Veröffentlicht:

- Mit internationalem Recherchenbericht.
- Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen.

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): LTS LOHmann THERAPIE-SYSTEME AG
[DE/DE]; Lohmannstrasse 2, 56626 Andernach (DE).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): LUDWIG, Karin
[DE/DE]; In der Au 9, 56589 Datzeroth (DE). KRUMME,

(54) Title: FILM PREPARATION FOR BIPHASIC RELEASE OF PHARMACOLOGICALLY ACTIVE OR OTHER
SUBSTANCES

A1 (54) Bezeichnung: FILMFÖRMIGE ZUBEREITUNG ZUR BIPHASIGEN FREISETZUNG PHARMAKOLOGISCH WIRKSA-
MER ODER ANDERER SUBSTANZEN

WO 01/35934 (57) Abstract: The invention relates to a polymer-based film preparation, for biphasic release of substances contained therein, into a liquid environment. Said film preparation is characterised in that it comprises at least two polymer matrix layers, which differ in the polymer composition thereof, whereby the release from one layer occurs rapidly and the release from at least one further layer occurs slowly.

(57) Zusammenfassung: Eine filmförmige Zubereitung auf Polymer-Basis zur biphasigen Freisetzung von darin enthaltenen Substanzen an eine flüssige Umgebung ist dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung mindestens zwei Polymermatrixschichten umfaßt, die sich hinsichtlich ihres Aufbaus aus Polymeren unterscheiden, wobei die Freisetzung aus einer der Schichten schnell erfolgt und die Freisetzung aus mindestens einer weiteren Schicht langsam erfolgt.



Filmförmige Zubereitung zur biphasigen Freisetzung
pharmakologisch wirksamer oder anderer Substanzen

5 Die Erfindung betrifft eine filmförmige Zubereitung, welche
eine biphasige Freisetzung von darin enthaltenen Stoffen an
eine flüssige Umgebung ermöglicht. Ferner schließt die Er-
findung ein Verfahren zur Herstellung solcher Zubereitungen
mit ein, sowie deren Verwendung zur Freisetzung von Stof-
10 fen, insbesondere von Arzneistoffen, an Körperflüssigkeiten
des menschlichen oder tierischen Organismus.

Bei Anwendungen, welche auf einer gezielten Abgabe oder
Freisetzung von Wirk- oder Inhaltsstoffen an das umgebende
15 Milieu beruhen, kommt es in gewissen Fällen - beispielswei-
se bei der Verabreichung von Medikamenten aus Depot-Arznei-
formen - darauf an, daß anfangs eine hohe Initialdosis
freigesetzt wird, gefolgt von einer niedrigeren, aber über
einen gewissen Zeitraum hinweg konstanten Folge- oder Er-
20 haltungsdosis. Dadurch soll bewirkt werden, daß sehr
schnell ein hoher Wirkstoffspiegel in den Körperflüssigkei-
ten aufgebaut wird, der anschließend durch die konstante
Verabreichung der Erhaltungsdosis auf einem gewünschten
Wert gehalten werden kann.

25 Um eine schnelle Freisetzung zu erreichen, muß eine Zube-
reitung oder Formulierung beispielsweise eines Arzneistoffs
derart ausgestaltet sein, daß sie eine im Verhältnis zum
Volumen große Oberfläche aufweist. Auf diese Weise bleiben
30 die Diffusionswege möglichst kurz, und eine Freisetzung des
Wirkstoffs kann in sehr kurzer Zeit erfolgen. Außerdem
sollte ein solches Freisetzungssystem möglichst kompakt
sein, um ausreichende Festigkeit und gute Handhabbarkeit zu
gewährleisten.

Eine filmförmige Darreichungsform, welche Wirkstoffe in gelöster, emulgierte oder suspendierte Form enthält, ermöglicht aufgrund der geringen Schichtdicke und der entsprechend kurzen Diffusionswege extrem niedrige Freisetzungszzeiten und damit eine schnelle Abgabe von Initialdosen.
5 Die Freisetzung des Wirkstoffs kann entweder in der Weise geschehen, daß dieser aus der filmförmigen Matrix herausdiffundiert, oder daß die Filmschicht aufgelöst oder zer-
setzt wird und der Wirkstoff dadurch in die Umgebung ge-
10 langt.

Es sind bereits wirkstoffhaltige Filme bekannt, deren Matrix auf hydrophilen Polymeren beruht. Zur Einstellung der physiko-chemischen Parameter des Films, sowie des Geschmacks oder der chemischen Stabilität können diese filmförmigen Darreichungsformen noch weitere Inhaltsstoffe oder Hilfsstoffe enthalten. Die Herstellung solcher Filme erfolgt im allgemeinen in der Weise, daß eine wirk- und hilfsstoffhaltige Lösung eines hydrophilen Polymers auf eine inerte Prozeßfolie beschichtet wird. Durch anschließende Trocknung wird das Lösungsmittel entzogen, und die wirkstoffhaltige Matrix bleibt als Film zurück.
15
20

Wie beschrieben, läßt sich auch mit nur einphasigen Darreichungsformen eine schnelle Wirkstofffreisetzung erreichen, allerdings kommt es dabei nach der Abgabe der Initialdosis meist zu einem unerwünschten raschen Absinken der Wirkung. Zudem besteht die Gefahr von Überdosierungen, oder - bei Wirkstoffen, welche durch eine gesteigerte, konzentrations-abhängige Elimination gekennzeichnet sind -, zu einem "wasted dose"-Szenario.
25
30

Die vorliegende Erfindung beruht auf der Aufgabe, die im Zusammenhang mit der Verwendung von einphasigen Dosisformen auftretenden Nachteile zu vermeiden. Insbesondere bestand
35

die Aufgabe darin, ein filmförmiges System bereitzustellen, welches eine zweiphasige Freisetzung von Inhaltsstoffen an ein flüssiges Milieu ermöglicht, und zwar dergestalt, daß zunächst eine hohe Initialdosis einer Substanz an die Umgebung abgegeben wird, und danach mit langsamerer Freisetzungsgeschwindigkeit eine weitere Substanz.

Speziell sollte ein derartiges System die Freisetzung von Arzneistoffen im oder am menschlichen oder tierischen Organismus ermöglichen. Zusätzlich zu der erwünschten Freisetzungscharakteristik muß ein solches System auch ausreichende mechanische Stabilität besitzen, um eine gute Handhabbarkeit zu ermöglichen. Ferner bestand die Aufgabe darin, ein möglichst einfaches, kostengünstiges und auf verschiedene Ausführungsvarianten adaptierbares Herstellungsverfahren aufzuzeigen.

Überraschenderweise gelingt die Lösung dieser Aufgabe mit einer filmförmigen Zubereitung auf Polymer-Basis gemäß Anspruch 1, sowie mit Zubereitungen gemäß den Ansprüchen 2 bis 12, welche weitere nützliche Ausführungsvarianten der Erfindung verkörpern.

Die erfindungsgemäßen filmförmigen Zubereitungen sind dadurch gekennzeichnet, daß sie mindestens zwei Polymermatrizen schichten umfassen, die sich hinsichtlich ihres Aufbaus aus Polymeren unterscheiden. Dieser unterschiedliche Polymergehalt bewirkt, daß die Freisetzung eines Wirkstoffs oder einer sonstigen Substanz aus einer der Schichten schnell erfolgt und die Freisetzung aus mindestens einer weiteren Schicht langsam erfolgt.

Vorzugsweise werden die unterschiedlichen Freisetzungsgeschwindigkeiten in den verschiedenen Filmschichten dadurch erzielt, daß die Matrix der schnell freisetzenden Schicht

aus hydrophilen Polymeren oder Polymeren mit hoher Wasserlöslichkeit, oder aus Polymergemischen mit diesen Eigenschaften, aufgebaut ist, und daß die Matrix der langsam freisetzenden Schicht(en) aus schwerer oder nicht wasserlöslichen, weniger hydrophilen Polymeren oder Polymergemischen aufgebaut ist. Dadurch wird erreicht, daß sich die erstgenannte Schicht im Sinne einer "flash-release"-Formulierung in wässriger Umgebung schnell auflöst.

Hingegen ist die langsam freisetzende Schicht aufgrund ihrer speziellen Polymerzusammensetzung relativ inert gegenüber wässrigen Systemen und wird infolgedessen nur langsam aufgelöst. Deshalb erreicht sie trotz ihrer ebenfalls geringen Schichtdicke nur niedrige Freisetzungsraten. Auf diese Weise wird ein System mit einer biphasigen Freisetzungsscharakteristik ermöglicht, welches mit geringen Schichtdicken realisierbar ist und deshalb Vorteile beispielsweise bei der Herstellung und Handhabung aufweist.

Hinsichtlich der erzielbaren Freisetzungsgeschwindigkeiten sind solche Ausführungsvarianten der Erfindung besonders gut geeignet, bei denen die Lösungsgeschwindigkeit der schnell freisetzenden Schicht so eingestellt ist, daß eine Fläche von mindestens 10 cm² dieser Schicht in physiologischen Flüssigkeiten (oder in künstlichen Nachbildungen davon) in weniger als 15 min, bevorzugt in weniger als 5 min, besonders bevorzugt in weniger als 1 min aufgelöst wird.

Ferner sind solche Ausführungsvarianten der Erfindung besonders gut geeignet, bei denen die Lösungsgeschwindigkeit der langsam freisetzenden Schicht derartig eingestellt ist, daß für die Auflösung einer Fläche von maximal 10 cm² dieser Schicht in physiologischen Flüssigkeiten (oder künstlichen Nachbildungen davon) mindestens 15 min, bevorzugt min-

destens 60 min, besonders bevorzugt mindestens 120 min benötigt werden.

Als Polymerbestandteile der schnell freisetzenden Schicht eignen sich vor allem Polymere oder Polymergemische, welche ausgewählt sind aus der Gruppe, die Cellulose-Ether, Polyvinylalkohol, Polyvinylacetat, Polyvinylpyrrolidon, Copolymerisate der vorgenannten Polymere, sowie Gelatine, Alginat und andere natürliche oder teilsynthetische Polymere umfaßt. Auch diverse andere, dem Fachmann bekannte Polymere synthetischen, teilsynthetischen und auch natürlichen Ursprungs können verwendet werden.

Besonders bevorzugt sind filmförmige Zubereitungen, bei denen die Matrix der schnell freisetzenden Schicht aus Polyvinylalkohol oder aus Polyvinylalkohol enthaltenden Polymergemischen aufgebaut ist.

Bei einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist die Matrix der schnell freisetzenden Schicht aus Cellulose-Ethern, bevorzugt Hydroxypropylmethyl-Cellulose, oder aus Gemischen von Cellulose-Ethern aufgebaut.

Für den Aufbau der Matrix der langsam freisetzenden Schicht(en) kommen vorzugsweise Polymere zum Einsatz, welche ausgewählt sind aus der Gruppe, die Cellulose-Ether, bevorzugt Ethylcellulose, sowie Polyvinylalkohol, Polyurethan, Polymethacrylate, Polymethylmethacrylate und Derivate und Copolymerisate der vorgenannten Polymere umfaßt.

Die niedrige Löslichkeit oder Unlöslichkeit des Polymerfilms in wässrigem Milieu, oder auch dessen wasserresistente Ausgestaltung, hat zur Folge, daß die Wirkstoffabgabe nur langsam auf dem Diffusionswege erfolgt, mit - bei geeigne-

ter Formulierung - niedrigem Diffusionskoeffizienten. Dies bewirkt eine langsame Wirkstoffabgabe.

5 Um die Löslichkeit bzw. die Freisetzungsgeschwindigkeit der langsam freisetzenden Schicht(en) zu verringern, kann die Polymerschicht einer Temperung unterworfen werden. So kann beispielsweise ein hochhydrolysiertes Polyvinylalkohol als Basispolymer für die nicht lösliche, langsam freisetzende 10 Schicht eingesetzt werden, wenn dieser durch Temperung unlöslich gemacht wird.

15 Zusätzlich kann die Wirkstofffreisetzung auch durch weitere galenische Maßnahmen verzögert werden, beispielsweise durch Kornvergrößerung der Wirkstoffpartikel, durch Coating der Wirkstoffpartikel oder durch Mikroverkapselung. Auch für die nicht pharmakologisch aktiven Inhaltsstoffe lässt sich mit derartigen Methoden eine Freisetzungsverzögerung herbeiführen.

20 Die erfindungsgemäßen filmförmigen Zubereitungen haben vorzugsweise eine Dicke im Bereich zwischen 5 und 500 µm, besonders bevorzugt im Bereich zwischen 10 und 100 µm. Der oder die in der Film-Polymermatrix enthaltenen Wirkstoffe sind in Form einer echten (molekulardispersen) oder kolloidalen Lösung, einer Emulsion oder einer Suspension in den mindestens zwei Schichten verteilt.

25 Zusätzlich können noch Hilfs- oder Zusatzstoffe anwesend sein, welche beispielsweise die Stabilität der Zubereitung erhöhen, die Freisetzungsraten modulieren oder die Resorption oder Permeation des Wirkstoffs im menschlichen oder tierischen Organismus verbessern können. Zu den Hilfs- oder Zusatzstoffen zählen unter anderem auch Zerfallsförderer,

Weichmacher, Netzmittel, Strukturgeber und Texturmodifizierer.

Bevorzugte Ausführungsformen der erfindungsgemäßen filmförmigen Zubereitungen enthalten in mindestens einer der Schichten einen pharmakologisch aktiven Wirkstoff oder mehrere solcher Wirkstoffe. Die zweite Schicht oder - bei einem mehrschichtigen Aufbau - die weiteren Schichten können entweder einen Aroma-, Geschmacks-, Süß- oder sonstigen Inhaltsstoff, oder ebenfalls einen Arzneistoff enthalten.
Letzterer kann auch mit dem Arzneistoff der ersten Schicht identisch sein. Auch Kombinationen verschiedener Arzneistoffe oder andere Inhaltsstoffe können sich als sinnvoll erweisen.

Neben der Möglichkeit, einen Wirkstoff (oder mehrere Wirkstoffe) in zwei aufeinanderfolgenden Phasen zunächst schnell und danach langsam abzugeben, ist die räumliche Trennung in verschiedene wirkstoffhaltige Kompartimente in Gestalt mehrerer Schichten auch aus anderen Gründen vorteilhaft. So ist es möglich, zwei oder mehrere Wirkstoffe, welche nicht miteinander kompatibel sind, in getrennten Schichten zu kombinieren. Ferner können der Wirkstoff oder die Wirkstoffe auch von zusätzlich vorhandenen Aromastoffen, Süßstoffen etc. räumlich abgetrennt werden. Auf diese Weise können einige Unverträglichkeiten umgangen werden, und es sind neuartige Kombinationen von Wirkstoffen untereinander sowie mit weiteren Inhaltsstoffen möglich, welche in einer erfindungsgemäßen mehrschichtigen filmförmigen Zubereitung gemeinsam verabreicht werden können.

Grundsätzlich eignen sich die erfindungsgemäßen filmförmigen Zubereitungen immer dann, wenn ein oder mehrere Stoffe in einem biphasigem Schema, gekennzeichnet durch eine anfänglich schnelle und nachfolgend langsame Freisetzung, an

eine flüssige Umgebung abgegeben werden sollen. Bevorzugt werden die erfindungsgemäßen Systeme eingesetzt, um Inhaltsstoffe, insbesondere pharmakologisch aktive Stoffe, an Körperflüssigkeiten abzugeben. Hierzu werden die filmförmigen Zubereitungen in Körperöffnungen, Körperhöhlen oder das Körperinnere von Menschen oder tierischen Organismen appliziert. Unter dem Einfluß der umgebenden Körperflüssigkeiten (z. B. Speichel, Magensaft) kommt es sodann zu der vorbestimmten, unterschiedlich schnellen Auflösung der einzelnen Schichten, wodurch die schnelle bzw. langsame Freisetzung der pharmazeutischen Wirkstoffe oder sonstigen Inhaltsstoffe herbeigeführt wird.

Selbstverständlich eignen sich die filmförmigen Zubereitungen auch zur Abgabe von Substanzen an synthetische Nachbildung von Körperflüssigkeiten. Aufgrund ihrer Fähigkeit, Arzneistoffe mit einer biphasigen Freisetzungsscharakteristik an Körperflüssigkeiten abzugeben, können die erfindungsgemäßen Filmzubereitungen vorteilhaft für eine medikamentöse Therapie oder Prophylaxe bei den verschiedensten Krankheitserscheinungen eingesetzt werden.

Für die Herstellung der biphasig freisetzenden filmförmigen Zusammensetzungen können verschiedene erfindungsgemäß vorgeschlagene Verfahrensvarianten zum Einsatz kommen. Vorgezugsweise wird man bei der Herstellung so vorgehen, daß man zunächst eine filmbildende Lösung herstellt, welche die zur Herstellung schnell löslicher bzw. freisetzender Schichten geeigneten Polymere oder Polymergemische enthält, und der man die freizusetzenden Wirk- oder sonstigen Inhaltsstoffe zusetzt. Ebenfalls können - sofern erforderlich - weitere Hilfs- oder Zusatzstoffe hinzugefügt werden.

Die so erhaltene Lösung, welche eine für die weitere Verarbeitung geeignete Viskosität aufweisen muß, wird anschließend durch Rakel-, Walzenauftrags- oder Sprühverfahren auf eine inerte Unterlage beschichtet und getrocknet, wodurch das Lösungsmittel entzogen und ein Film gebildet wird (die jeweils zuerst hergestellte Schicht wird im folgenden auch als "Primärfilm" bezeichnet). Die geeigneten inerten Unterlagen sind dem Fachmann bekannt und können beispielsweise in Form von Prozeßfolien oder Metallbändern ausgebildet sein. Es sind sowohl kontinuierliche Beschichtungsverfahren möglich, wie auch diskontinuierliche Verfahren, wobei eine Beschichtung grundsätzlich auf beliebige inerte Oberflächen erfolgen kann.

Für die langsam freisetzende Schicht wird auf analoge Weise eine Lösung hergestellt, die ein geeignetes Polymer oder Polymergemisch sowie Wirk- und / oder Inhaltsstoffe und gegebenenfalls Hilfs- und Zusatzstoffe enthält. Bei der Auswahl der Lösungsmittel ist zu beachten, daß diese die Primärschicht nicht angreifen dürfen. Die Lösung wird durch eines der vorstehend genannten Beschichtungsverfahren oder auch durch Bedruckung auf den vorbereiteten Primärfilm aufgetragen und nachfolgend getrocknet, wodurch ein Filmverbund oder Laminat entsteht. Auf entsprechende Weise können noch weitere langsam freisetzende Schichten hinzugefügt werden. Ebenso ist es möglich, die zweite oder folgende Schicht auf einem inerten Träger bereitzustellen und anschließend auf die Primärschicht zu laminieren.

Bei einer besonders vorteilhaften Variante des Herstellungsverfahrens ist die Reihenfolge der Verfahrensschritte verändert, dergestalt, daß zunächst die schlecht lösliche oder langsam freisetzende Polymerlösung als "Primärschicht" auf einen inerten Träger aufgetragen wird. Auf diese Schicht wird nach erfolgter Trocknung die gut lösliche bzw.

schnell freisetzende Filmschicht aufgetragen. Diese Vorgehensweise ermöglicht es beispielsweise, einen hochhydrolysierten Polyvinylalkohol als Basispolymer für die schwer bzw. nicht lösliche Schicht einzusetzen, der durch Temperung unlöslich gemacht wird. Der zweite (wasserlösliche, schnell freisetzende) Film kann z. B. durch teilhydrolysierten Polyvinylalkohol formuliert werden, der auf den getemperten (Primär-)Film aufgeschichtet wird.

10 Eine weitere Variante des erfindungsgemäßen Herstellungsverfahrens sieht vor, daß der Primärfilm aus einer Polymer schmelze erzeugt wird, die durch Rakel-, Walzenauftrags-, Sprüh- oder Extrusionsverfahren auf eine inerte Unterlage beschichtet und nachfolgend gekühlt und / oder getrocknet wird. Die zweite oder die weiteren Schichten werden anschließend aus Lösungen, wie oben beschrieben, auf diese Primärschicht aufgetragen, wobei Lösungsmittel verwendet werden, die die Primärschicht nicht angreifen oder auflösen.

15

20 Die Erfindung wird durch die nachfolgenden Beispiele näher erläutert.

25 Beispiele

Beispiel 1

Teilhydrolysiertes Polyvinylalkohol niedriger Viskosität (Mowiol® 8-88, Fa. Clariant) wird in heißem Wasser gelöst. Durch Zusatz geeigneter Hilfsstoffe wie Weichmachern, Zerfallsförderern, Netzmitteln und ähnlichen dem Fachmann bekannten Additiven sowie den Wirkstoffen stellt man daraus eine viskose Masse her, die auf eine inerte Unterlage be-

schichtet wird.

Nach Trocknung erhält man einen gut handhabbaren Film ("Primärfilm"), der in Wasser leicht löslich ist und

28,6 Gew.-% Mowiol® 8-88,

5 7,9 Gew.-% Titandioxid,

37,2 Gew.-% Siliciumdioxid,

11,5 Gew.-% Polyethyenglykol 400,

4,6 Gew.-% Polyethyenglykol 4000 und

10,2 Gew.-% Sorbitol enthält.

10

Auf entsprechende Weise stellt man eine zweite Masse basierend auf Ethylcellulose her, die in Ethanol gelöst wird und die ebenfalls Wirkstoffe sowie geeignete Hilfsstoffe ähnlich der ersten Schicht enthält, nämlich

15

ca. 57 Gew.-% Ethylcellulose,

ca. 5 Gew.-% Lanette O (wachsartige Salbengrundlage, enthaltend Cetylstearylalkohol, in einer Mischung aus 1-Hexadecanol 1-Octadecanol)

20 ca. 30 Gew.-% Siliciumdioxid sowie

ca. 8 Gew.-% Titandioxid.

Die Primärschicht (Mowiol® 8-88) ist nicht in Ethanol löslich und verhält sich daher inert gegenüber der zweiten Beschichtungsmasse, die auf den Mowiolfilm aufgetragen werden kann. Der Verbund wird getrocknet und man erhält eine biphasig freisetzende Filmformulierung (= filmförmige Zubereitung).

30 Bei filmförmigen Zubereitungen (auch "wafer" genannt) der Größe 15 x 15 mm können hierbei durch geeignete Formulierungen in vitro-Freisetzungszeiten erreicht werden, welche - wie beabsichtigt - für die schnell lösliche Schicht im Bereich von kürzer als 60 s und für die langsam lösliche Schicht im Bereich von wenigen Stunden liegen.

Beispiel 2: Rezepturen für biphasige Systeme.

Biphasig freisetzender Polymerfilm mit dem Wirkstoff
5 Coffeincitrat.

Gemäß dem in Beispiel 1 angegebenen Herstellungsverfahren
wurde ein biphasig freisetzendes System (filmförmige Zubereitung) mit dem Wirkstoff Coffein hergestellt. Die erste
10 Beschichtungsmasse bzw. die zweite Beschichtungsmasse hatten in diesem Fall die folgende Zusammensetzung:

Beschichtungsmasse für die erste Schicht (Primärfilm):
"BMX 0001": 50,41 Gew.-% Feststoffgehalt

15 7,14 Gew.-% Titandioxid
25,88 Gew.-% Polyvinylalkohol
9,52 Gew.-% Coffeincitrat
4,13 Gew.-% Polyethylenglykol 4000
20 10,35 Gew.-% Polyethylenglykol 400
9,32 Gew.-% Sorbitol
33,65 Gew.-% Siliciumdioxid
Wasser als Lösemittel.

25 Beschichtungsmasse für die zweite Schicht:
"BMX 0002": 22,49 Gew.-% Feststoffgehalt

86,16 Gew.-% Ethylcellulose
4,31 Gew.-% Cetylstearylalkohol
30 9,53 Gew.-% Coffeincitrat
Ethanol als Lösungsmittel

Mit diesen Beschichtungsmassen wurden, wie für Beispiel 1 beschrieben, filmförmige Zubereitungen ("wafer") herge-

stellt und es wurde die Freisetzung von Coffein aus diesen filmförmigen Zubereitungen in Wasser untersucht.

Die Versuchsergebnisse sind in Fig. 1 graphisch dargestellt.

5 Fig. 1 zeigt die Freisetzung von Coffein aus erfindungsgemäßen filmförmigen Zubereitungen ("wafer") in Wasser. Aus der in Fig. 1 gezeigten Freisetzungskurve kann man sehr gut das zweiphasige Abgabeverhalten erkennen: Eine schnelle Freisetzung ("initial burst") innerhalb von etwa 10 Minuten
10 sowie eine langsame, aber stetige und kontrollierte Freisetzung über den verbleibenden Zeitraum (im konkreten Fall: 5 Stunden).

Die angegebenen Freisetzungen wurden mit "Paddle-over-disc" und "Rotary-basket"-Methoden ermittelt. Die einzelnen Punkte der Freisetzungskurve sind Mittelwerte aus Messungen mit verschiedenen Meßmethoden.

Patentansprüche

1. Filmförmige Zubereitung auf Polymer-Basis zur biphasigen Freisetzung von darin enthaltenen Substanzen an eine flüssige Umgebung, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung mindestens zwei Polymermatrixschichten umfaßt, die sich hinsichtlich ihres Aufbaus aus Polymeren unterscheiden, wobei die Freisetzung aus einer der Schichten schnell erfolgt und die Freisetzung aus mindestens einer weiteren Schicht langsam erfolgt.
2. Filmförmige Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Matrix der schnell freisetzenden Schicht aus hydrophilen Polymeren oder Polymeren mit hoher Wasserlöslichkeit, oder aus Polymergemischen mit diesen Eigenschaften, aufgebaut ist, und daß die Matrix der langsam freisetzenden Schicht(en) aus schwer oder nicht wasserlöslichen, weniger hydrophilen, Polymeren oder Polymergemischen aufgebaut ist.
3. Filmförmige Zubereitung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine der Polymermatrixschichten einen oder mehrere pharmazeutische Wirkstoffe enthält.
4. Filmförmige Zubereitung nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie in mindestens einer der Polymermatrixschichten eine oder mehrere freisetzbare Substanzen enthält, die ausgewählt sind aus der Gruppe, die Geschmacksstoffe, Aromastoffe, Süßstoffe und Substanzen mit erfrischender Wirkung umfaßt.

5. Filmförmige Zubereitung nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei der umgebenden Flüssigkeit, in welche die Substanzen freigesetzt werden, um physiologische Flüssigkeiten, oder künstlichen Nachbildungen davon, von Mensch oder Tier handelt.

10 6. Filmförmige Zubereitung nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Lösungsgeschwindigkeit der schnell freisetzenden Schicht derartig eingestellt ist, daß eine Fläche von mindestens 10 cm² dieser Schicht in physiologischen Flüssigkeiten oder künstlichen Nachbildungen davon in weniger als 15 min, bevorzugt in weniger als 5 min, besonders bevorzugt in weniger als 1 min aufgelöst wird.

15 7. Filmförmige Zubereitung nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Lösungsgeschwindigkeit der langsam freisetzenden Schicht derartig eingestellt ist, daß für die Auflösung einer Fläche von maximal 10 cm² dieser Schicht in physiologischen Flüssigkeiten oder künstlichen Nachbildungen mindestens 15 min, bevorzugt mindestens 60 min, besonders bevorzugt mindestens 120 min benötigt werden.

25 8. Filmförmige Zubereitung nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Matrix der schnell freisetzenden Schicht Polymere enthält, welche ausgewählt sind aus der Gruppe, die Cellulose-Ether, Polyvinylalkohol, Polyvinylacetat, Polyvinylpyrrolidon, Copolymerisate der vorgenannten Polymere, sowie Gelatine, Alginat und andere natürliche oder teilsynthetische Polymere umfaßt.

9. Filmförmige Zubereitung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Matrix der schnell freisetzenden Schicht aus Polyvinylalkohol oder aus Polyvinylalkohol enthaltenden Polymergemischen aufgebaut ist.

5

10. Filmförmige Zubereitung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Matrix der schnell freisetzenden Schicht aus Cellulose-Ethern, bevorzugt aus Hydroxypropylmethyl-Cellulose, oder aus Gemischen von Cellulose-Ethern aufgebaut ist.

10

11. Filmförmige Zubereitung nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Matrix der langsam freisetzenden Schicht(en) Polymere enthält, welche ausgewählt sind aus der Gruppe, die Cellulose-Ether, bevorzugt Ethylcellulose, sowie Polyvinylalkohol, Polyurethan, Polymethacrylate, Polymethylmethacrylate und Derivate oder Copolymerisate der vorgenannten Polymere umfaßt.

20

12. Filmförmige Zubereitung nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Matrix der langsam freisetzenden Schicht(en) einen Gehalt an getempertem Polyvinylalkohol aufweist.

25

13. Filmförmige Zubereitung nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine Dicke im Bereich zwischen 5 und 500 µm, besonders bevorzugt im Bereich zwischen 10 und 100 µm, aufweist..

30

14. Verfahren zur Herstellung einer filmförmigen Zubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 13, gekennzeichnet durch folgende Arbeitsschritte:

- 5 a) Herstellung der für die schnell freisetzende Schicht geeigneten Polymerlösung unter Hinzufügen der freizusetzenden Substanzen;
- 10 b) Beschichtung dieser Lösung auf eine inerte Unterlage durch Rakel-, Walzenauftrags- oder Sprühverfahren und nachfolgende Trocknung, wodurch die schnell freisetzende Filmschicht gebildet wird;
- 15 c) Herstellung der für die langsam freisetzende Schicht geeigneten Polymerlösung unter Hinzufügen der freizusetzenden Substanzen;
- 20 d) Beschichtung dieser Lösung auf die schnell freisetzende Filmschicht durch Rakel-, Walzenauftrags-, Sprühverfahren oder Bedruckung und anschließende Trocknung, wodurch die langsam freisetzende Filmschicht gebildet wird.

15. Verfahren nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß in den Schritten a) und b) zunächst die langsam freisetzende Filmschicht hergestellt wird und diese sodann gemäß den Schritten c) und d) mit der schnell freisetzenden Filmschicht beschichtet wird.

16. Verfahren nach Anspruch 14 oder 15, dadurch gekennzeichnet, daß bei der Herstellung der ersten Filmschicht von einer Polymerschmelze ausgegangen wird, welche durch Rakel-, Walzenauftrags-, Sprüh- oder Extrusionsverfahren auf eine inerte Unterlage aufgetragen und anschließend getrocknet und / oder gekühlt wird, und daß danach die Beschichtung der weiteren Schichten aus Polymerlösungen erfolgt.

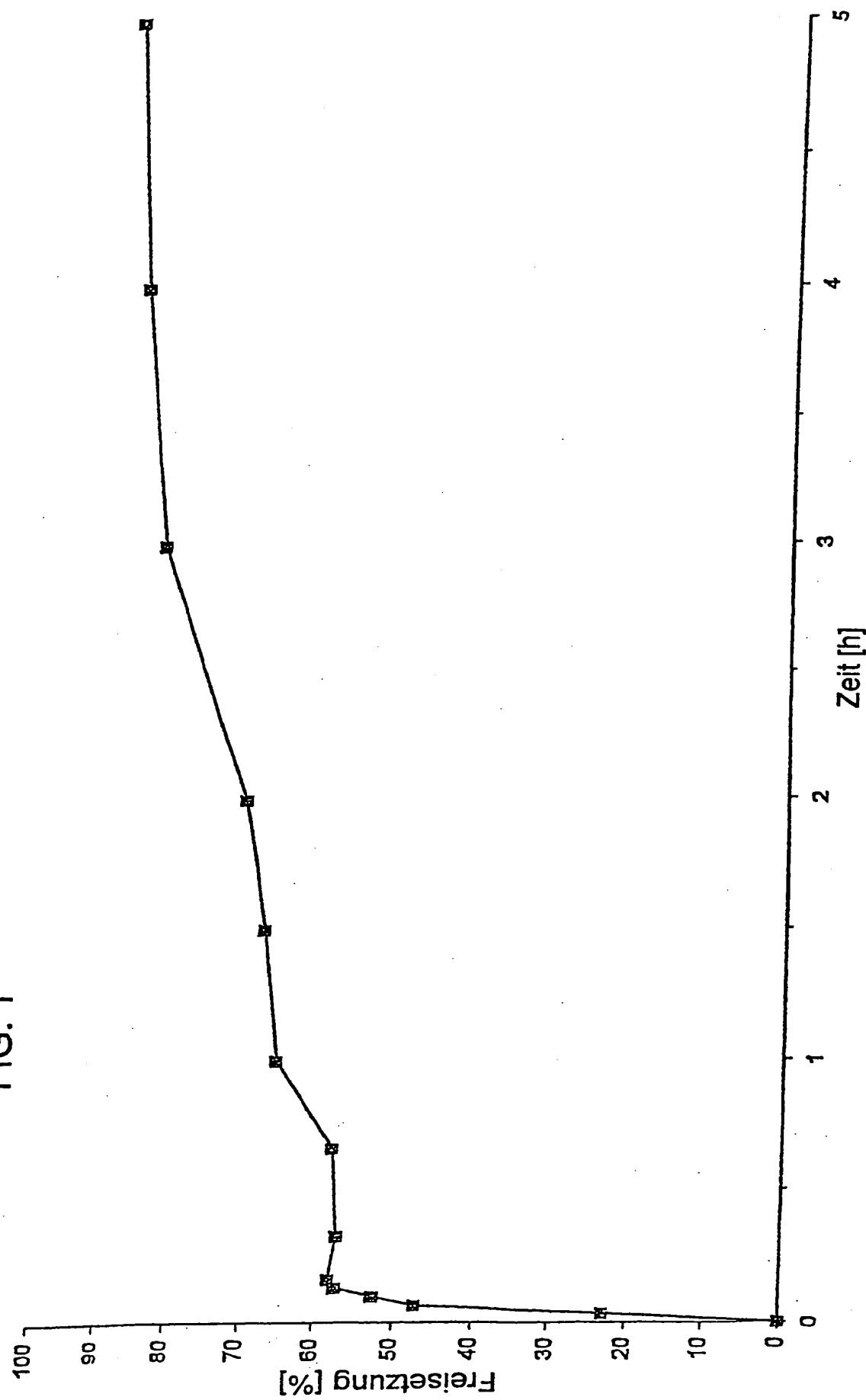
10 17. Verfahren nach einem der Ansprüche 14 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß die Freisetzung der Substanz(en) aus der/den langsam freisetzenden Schicht(en) durch Kornvergrößerung der Stoffpartikel, durch Coating oder durch Mikroverkapselung der Substanz oder des Wirkstoffs, oder durch 15 ähnliche wirkende galenische Maßnahmen weiter verzögert wird.

20 18. Verwendung einer filmförmigen Zubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 13 zur Freisetzung von Substanzen, vorzugsweise von pharmazeutischen Wirkstoffen, in menschliche oder tierische Körperflüssigkeiten oder künstliche Nachbildungen solcher Körperflüssigkeiten.

25 19. Verwendung einer filmförmigen Zubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 13 zur Herstellung von Arzneizubereitungen zur medikamentösen therapeutischen Behandlung von Krankheiten beim Menschen oder bei Tieren.

1 / 1

FIG. 1



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No

PCT/EP 00/10861

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 A61K9/70 A61K9/20

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|----------|---|------------------------|
| X | US 5 393 528 A (STAAB ROBERT J) 28 February 1995 (1995-02-28) column 1, line 10 - line 18 column 2, line 47 -column 3, line 2 column 3, line 21 -column 5, line 65 column 9, line 28 - line 43 column 10, line 66 -column 11, line 10 claims 1-3,10,11,18,19 --- US 4 765 983 A (TAKAYANAGI HITOSHI ET AL) 23 August 1988 (1988-08-23) column 1, line 56 -column 2, line 12 column 2, line 58 -column 3, line 49 column 7 -column 8; example 7 column 7 -column 10; table 1 claims 1,4,5 --- -/- | 1-19 |
| X | | 1-5, 8-11, 13-19 |

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 March 2001

Date of mailing of the international search report

06/04/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Muller, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No

PCT/EP 00/10861

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| X | US 5 681 583 A (CONTE UBALDO ET AL) 28 October 1997 (1997-10-28) column 2, line 59 -column 3, line 40 column 4, line 42 -column 5, line 36 column 6 -column 9; example 1 column 9 -column 10; example 2 claim 1 ----- | 1-9, 11, 18, 19 |
| X | WO 96 41617 A (APPLIED PHARMA RES ;CONTE UBALDO (IT); MAGGI LAURETTA (IT); REINER) 27 December 1996 (1996-12-27) page 4, line 10 -page 5, line 5 page 6, line 6 -page 7, line 16 page 9, line 5 -page 11, line 25; example 1 claim 1 ----- | 1-9, 11, 18, 19 |
| X | US 5 085 865 A (NAYAK AMMUNJE S) 4 February 1992 (1992-02-04) column 3, line 8 -column 4, line 28 column 4 -column 5; example 1 claims 1-7 ----- | 1-7, 11, 18, 19 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In. International Application No

PCT/EP 00/10861

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | | Publication date |
|--|------------------|-------------------------|-----|------------------|
| US 5393528 | A 28-02-1995 | US 5529782 | A | 25-06-1996 |
| US 4765983 | A 23-08-1988 | JP 1717687 | C | 14-12-1992 |
| | | JP 2060644 | B | 17-12-1990 |
| | | JP 61280423 | A | 11-12-1986 |
| | | DE 3618553 | A | 08-01-1987 |
| | | FR 2582942 | A | 12-12-1986 |
| | | GB 2177002 | A,B | 14-01-1987 |
| US 5681583 | A 28-10-1997 | IT 1264696 | B | 04-10-1996 |
| | | EP 0659074 | A | 28-06-1995 |
| | | CA 2144167 | A | 19-01-1995 |
| | | WO 9501781 | A | 19-01-1995 |
| WO 9641617 | A 27-12-1996 | IT MI951223 | A | 09-12-1996 |
| | | CA 2224267 | A | 27-12-1996 |
| | | EP 0833618 | A | 08-04-1998 |
| US 5085865 | A 04-02-1992 | AU 639231 | B | 22-07-1993 |
| | | AU 5314490 | A | 18-10-1990 |
| | | CA 2014418 | A | 12-10-1990 |
| | | GB 2230185 | A,B | 17-10-1990 |
| | | NZ 231247 | A | 25-09-1991 |
| | | ZA 9002792 | A | 30-01-1991 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

In. nationales Aktenzeichen
PCT/EP 00/10861

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K9/70 A61K9/20

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|--|------------------------|
| X | US 5 393 528 A (STAAB ROBERT J) 28. Februar 1995 (1995-02-28) Spalte 1, Zeile 10 - Zeile 18 Spalte 2, Zeile 47 - Spalte 3, Zeile 2 Spalte 3, Zeile 21 - Spalte 5, Zeile 65 Spalte 9, Zeile 28 - Zeile 43 Spalte 10, Zeile 66 - Spalte 11, Zeile 10 Ansprüche 1-3,10,11,18,19 --- | 1-19 |
| X | US 4 765 983 A (TAKAYANAGI HITOSHI ET AL) 23. August 1988 (1988-08-23) Spalte 1, Zeile 56 - Spalte 2, Zeile 12 Spalte 2, Zeile 58 - Spalte 3, Zeile 49 Spalte 7 - Spalte 8; Beispiel 7 Spalte 7 - Spalte 10; Tabelle 1 Ansprüche 1,4,5 --- | 1-5, 8-11, 13-19 |

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldeatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldeatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldeatum oder dem Prioritätsatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

23. März 2001

06/04/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Muller, S

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

In. nationales Aktenzeichen
PCT/EP 00/10861

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Beir. Anspruch Nr. |
|-----------|---|--------------------|
| X | US 5 681 583 A (CONTE UBALDO ET AL) 28. Oktober 1997 (1997-10-28) Spalte 2, Zeile 59 -Spalte 3, Zeile 40 Spalte 4, Zeile 42 -Spalte 5, Zeile 36 Spalte 6 -Spalte 9; Beispiel 1 Spalte 9 -Spalte 10; Beispiel 2 Anspruch 1 ---- | 1-9,11, 18,19 |
| X | WO 96 41617 A (APPLIED PHARMA RES ; CONTE UBALDO (IT); MAGGI LAURETTA (IT); REINER) 27. Dezember 1996 (1996-12-27) Seite 4, Zeile 10 -Seite 5, Zeile 5 Seite 6, Zeile 6 -Seite 7, Zeile 16 Seite 9, Zeile 5 -Seite 11, Zeile 25; Beispiel 1 Anspruch 1 ---- | 1-9,11, 18,19 |
| X | US 5 085 865 A (NAYAK AMMUNJE S) 4. Februar 1992 (1992-02-04) Spalte 3, Zeile 8 -Spalte 4, Zeile 28 Spalte 4 -Spalte 5; Beispiel 1 Ansprüche 1-7 ----- | 1-7,11, 18,19 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. nationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/10861

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | | Datum der Veröffentlichung | | Mitglied(er) der Patentfamilie | | Datum der Veröffentlichung |
|---|---|----------------------------|----|--------------------------------|--|----------------------------|
| US 5393528 | A | 28-02-1995 | US | 5529782 A | | 25-06-1996 |
| US 4765983 | A | 23-08-1988 | JP | 1717687 C | | 14-12-1992 |
| | | | JP | 2060644 B | | 17-12-1990 |
| | | | JP | 61280423 A | | 11-12-1986 |
| | | | DE | 3618553 A | | 08-01-1987 |
| | | | FR | 2582942 A | | 12-12-1986 |
| | | | GB | 2177002 A,B | | 14-01-1987 |
| US 5681583 | A | 28-10-1997 | IT | 1264696 B | | 04-10-1996 |
| | | | EP | 0659074 A | | 28-06-1995 |
| | | | CA | 2144167 A | | 19-01-1995 |
| | | | WO | 9501781 A | | 19-01-1995 |
| WO 9641617 | A | 27-12-1996 | IT | MI951223 A | | 09-12-1996 |
| | | | CA | 2224267 A | | 27-12-1996 |
| | | | EP | 0833618 A | | 08-04-1998 |
| US 5085865 | A | 04-02-1992 | AU | 639231 B | | 22-07-1993 |
| | | | AU | 5314490 A | | 18-10-1990 |
| | | | CA | 2014418 A | | 12-10-1990 |
| | | | GB | 2230185 A,B | | 17-10-1990 |
| | | | NZ | 231247 A | | 25-09-1991 |
| | | | ZA | 9002792 A | | 30-01-1991 |

(C) WPI/Derwent

AN - 2003-798865 [75]

AP - KR20010084350 20011224

CPY - AEKY-N

DC - B07

FS - CPI

IC - A61K47/30

IN - BAEK I S; CHO I S; LEE J G; LEE J H

MC - B12-M05

PA - (AEKY-N) AEKYUNG IND CO LTD

PN - KR2003054221 A 20030702 DW200375 A61K47/30 000pp

PR - KR20010084350 20011224

XA - C2003-220424

XIC - A61K-047/30

AB - KR2003054221 NOVELTY - A laminate film composition comprising different active ingredients as a major ingredient within each layer is provided. Therefore, the composition gives solutions to problems such as foreign body sensation, adhesion reduction and removal thereof after use and remarkably improves production efficiency by optimizing the solution of the active ingredients to a film solution.

- DETAILED DESCRIPTION - A film composition comprises at least double-layers containing 0.1 to 25% by weight of an active component, 10 to 75% by weight of a water soluble film forming agent and 3 to 70% by weight of a plasticizer. At least one layer thereof additionally contains 0 to 30% by weight of sugars and/or 0 to 10% by weight of a binding agent. The active component of the film layer is different each other and occurs mixedly in each layer.

- (Dwg.0/0)

IW - LAMINATE FILM COMPOSITION ORAL PRODUCE

IKW - LAMINATE FILM COMPOSITION ORAL PRODUCE

INW - BAEK I S; CHO I S; LEE J G; LEE J H

NC - 001

OPD - 2001-12-24

ORD - 2003-07-02

PAW - (AEKY-N) AEKYUNG IND CO LTD

TI - Laminate film composition for oral use and production